



PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM ÜBERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 487/04, 471/04, A61K 31/435, 31/495, 31/415 // (C07D 487/04, 241:00, 231:00, 307:00) (C07D 471/04, 221:00, 231:00, 307:00) (C07D 471/04, 231:00, 221:00, 239:00) (C07D 471/04, 231:00, 221:00, 263:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/23619</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. Juni 1998 (04.06.98)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP97/06366</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 14. November 1997 (14.11.97)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 196 49 460.5 26. November 1996 (26.11.96) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). ROBYR, Chantal [CH/DE]; Bismarckstrasse 23, D-45470 Mülheim (DE). JAETSCH, Thomas [DE/DE]; Eintrachstrasse 105, D-50668 Köln (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofenerstrasse 36, D-51519 Odenthal (DE). KAST, Raimund [DE/DE]; Badische Strasse 7, D-42389 Wuppertal (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen</p>	<p>(DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudberger Strasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Bismarckstrasse 85, D-42115 Wuppertal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</p>	
<p>(54) Title: NOVEL SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF CARDIOCIRCULATORY DISEASES</p> <p>(54) Bezeichnung: NEUE SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON HERZKREISLAUFERKRANKUNGEN</p> <p>(57) Abstract</p> <p>The present invention relates to novel substituted pyrazole derivatives, a method for the production and the use thereof as a medicament, specially as a medicament to treat cardiocirculatory diseases.</p> <p>(57) Zusammenfassung</p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herzkreislauferkrankungen.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

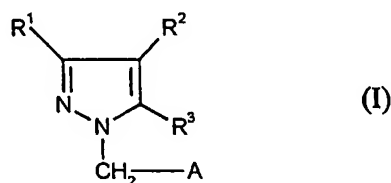
AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

NEUE SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE ZUR BEHANDLUNG VON HERZKREISLAUFERKRANKUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazol-Derivate, Verfahren
 5 zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als
 Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte
 Pyrazol-Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Pyrazolderivate der allge-
 10 meinen Formel (I),



in welcher

R^1 für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus
 mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über
 15 ein Stickstoffatom gebunden sein kann, und der gegebenenfalls bis zu 3-
 fach gleich oder verschieden durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl,
 Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy,
 Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen,
 Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl
 20 mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch
 Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,
 Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoff-
 atomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein kann,

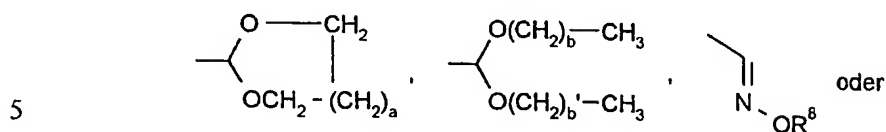
worin

25 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen
 oder eine Gruppe der Formel $-SiR^5R^6R^7$ bedeutet,

worin

R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



$-\text{S}(\text{O})_c - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$ substituiert ist,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

10 R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

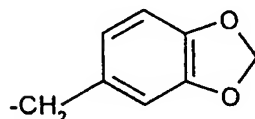
15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

20 Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclen bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest $-\text{NR}^{11}$ enthalten kann, worin

R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet oder Benzyl oder Phenyl

5

bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

10

15

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{12}R^{13}$ oder $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ substituiert ist, worin

20

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{12} Wasserstoff bedeutet und

R^{13} Formyl bedeutet

c' , R^9 und $R^{10'}$ die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und diese gleich oder verschieden sind

25

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch

geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist, worin

- 5 R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
- A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl
10 steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6
15 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{16}R^{17}$ substituiert ist,

worin

- 20 d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

- 25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbon-
säuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwas-
5 serstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfon-
säure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfon-
säure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumar-
säure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

10 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze
der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe be-
sitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder
Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder
organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di-
bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin
15 oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich
entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweiligen Mischungen. Die
20 Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in
die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung in Abhängigkeit von den oben
aufgeführten Substituenten im allgemeinen für einen gesättigten oder aromatischen
5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N
25 und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses
gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl,
Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl,
Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl,
Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxa-
30 zolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydro-
pyranyl.

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

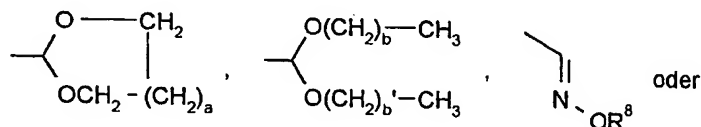
in welcher

5 R^1 für Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach
10 gleich oder verschieden durch Amino, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein kann,

15 worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder durch einen Rest der Formel



$-\text{S}(\text{O})_c - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$ substituiert sind,

20 worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

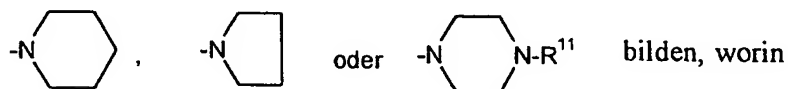
c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor oder Chlor substituiert sein können, oder

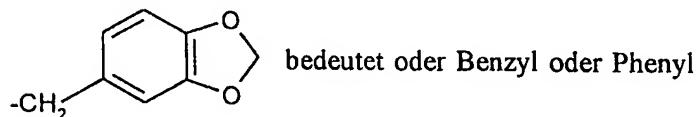
Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, oder

Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeuten, oder

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel



R^{11} Wasserstoff, Methyl oder einen Rest der Formel



bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder

Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{12}R^{13}$ oder $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ substituiert sind, worin

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{12} Wasserstoff bedeutet und

R^{13} Formyl bedeutet

c' , R^9 und $R^{10'}$ die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N \equiv \text{---} NR^{14}R^{15}$ substituiert sind, worin

R^{14} und R^{15} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuran, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylalkoxy, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits

durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{16}R^{17}$ substituiert sind,

5 worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

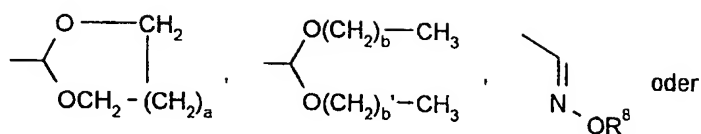
10 und deren isomere Formen und Salze.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15 R^1 für Imidazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Isoxazolyl, Oxazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Fluor, Chlor, Amino, Mercaptyl, Cyano, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits
20 durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, Azido, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch einen Rest der Formel



-S(O)_c-NR⁹R¹⁰ substituiert sind,

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

5 R⁸ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

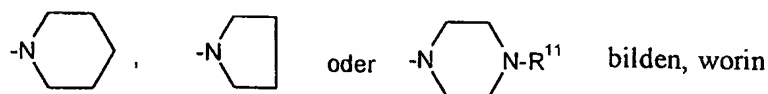
c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

10 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert sein können, oder

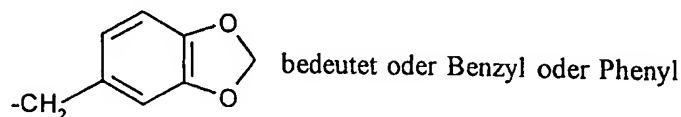
Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, oder

Cyclopropyl oder Cycloheptyl bedeuten, oder

15 R⁹ und R¹⁰ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel



R¹¹ Wasserstoff, Methyl oder einen Rest der Formel



20

bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Chlor substituiert sind,

- 5 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- 10 und/oder die heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch Amino, N,N-Dimethylamino oder durch einen Rest der Formel $-NH-CHO$ oder $-N=CH-N(CH_3)_2$ substituiert sind und/oder durch Phenyl substituiert sind,
- das seinerseits durch einen Rest der Formel $-O(CH_2)_2-CH_3$ substituiert sein kann,
- 15 A für Tetrahydropyranyl, Phenyl, Pyrimidyl, Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder
- 20 verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
- und deren isomere Formen und Salze.
- 25 Ganz besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher
- A für Phenyl, Pyrimidyl oder für durch Fluor substituiertes Phenyl oder Pyrimidyl steht
- und deren isomere Formen und Salze.

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen

- 5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

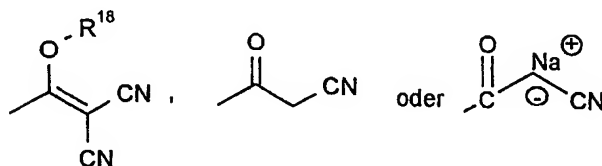


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

- 10 D für Reste der Formel



steht,

in welchen

R^{18} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

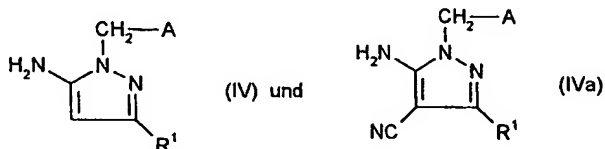
- 15 durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



in welcher

5 A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

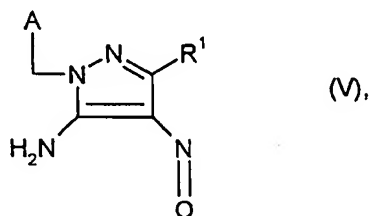
überführt,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidiumsätzen cyclisiert,

10 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

oder

15 [B] im Fall, daß R² und R³ gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

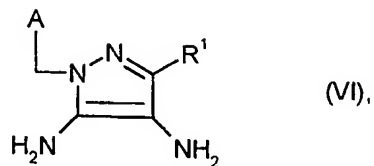


in welcher

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

20 überführt,

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

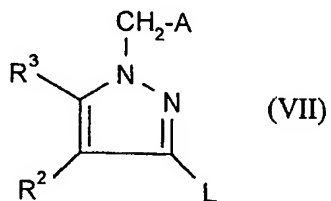
5 A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

15 L für einen Rest der Formel -SnR¹⁹R²⁰R²¹, ZnR²², Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

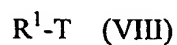
R^{19} , R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

und

R^{22} Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



in welcher

10

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall $L = \text{Sn}R^{19}R^{20}R^{21}$ oder $\text{Zn}R^{22}$

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

15

im Fall $L = \text{Jod, Brom oder Triflat}$

T für einen Rest der Formel $\text{Sn}R^{19'}R^{20'}R^{21'}$, $\text{Zn}R^{22'}$ oder $\text{BR}^{23'}R^{24'}$ steht,

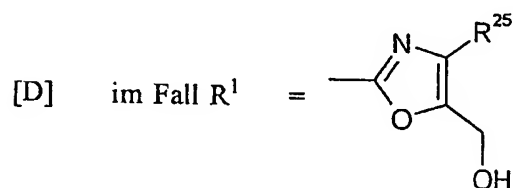
worin

20

$R^{19'}$, $R^{20'}$, $R^{21'}$ und $R^{22'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{19} , R^{20} , R^{21} und R^{22} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5 $R^{23'}$ und $R^{24'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

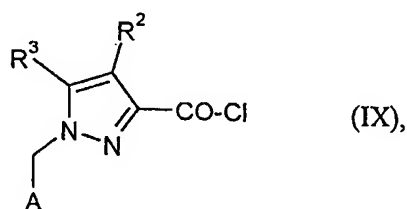
in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,



worin

10 R^{25} (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

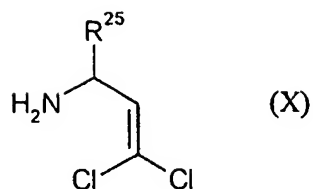
Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)



in welcher

15 A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

entweder direkt durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (X)

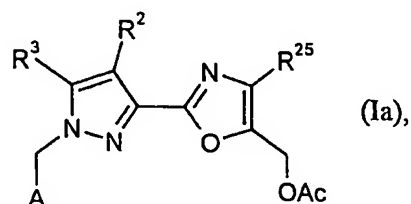


in welcher

R²⁵ die oben angegebene Bedeutung hat,

in dem System NaOCO-CH₃/N-Methylpyrrolidin

5 in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R², R³ und A und R²⁵ die oben angegebene Bedeutung haben,

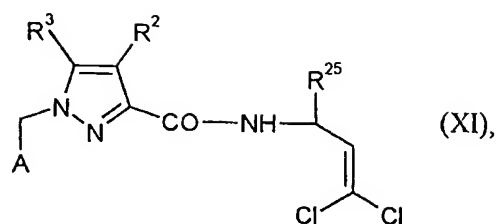
überführt,

10 und anschließend durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Methanol die Acetylgruppe abspaltet,

oder

zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit der Verbindung der Formel (X) die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)

15



in welcher

R^2 , R^3 , A und R^{25} die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5 und in einem weiteren Schritt durch Einwirkung von Kaliumhydroxid die Hydroxymethylverbindungen herstellt,

und im Fall der Gruppen $-S(O)_cNR^9R^{10}$ und $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umsetzt

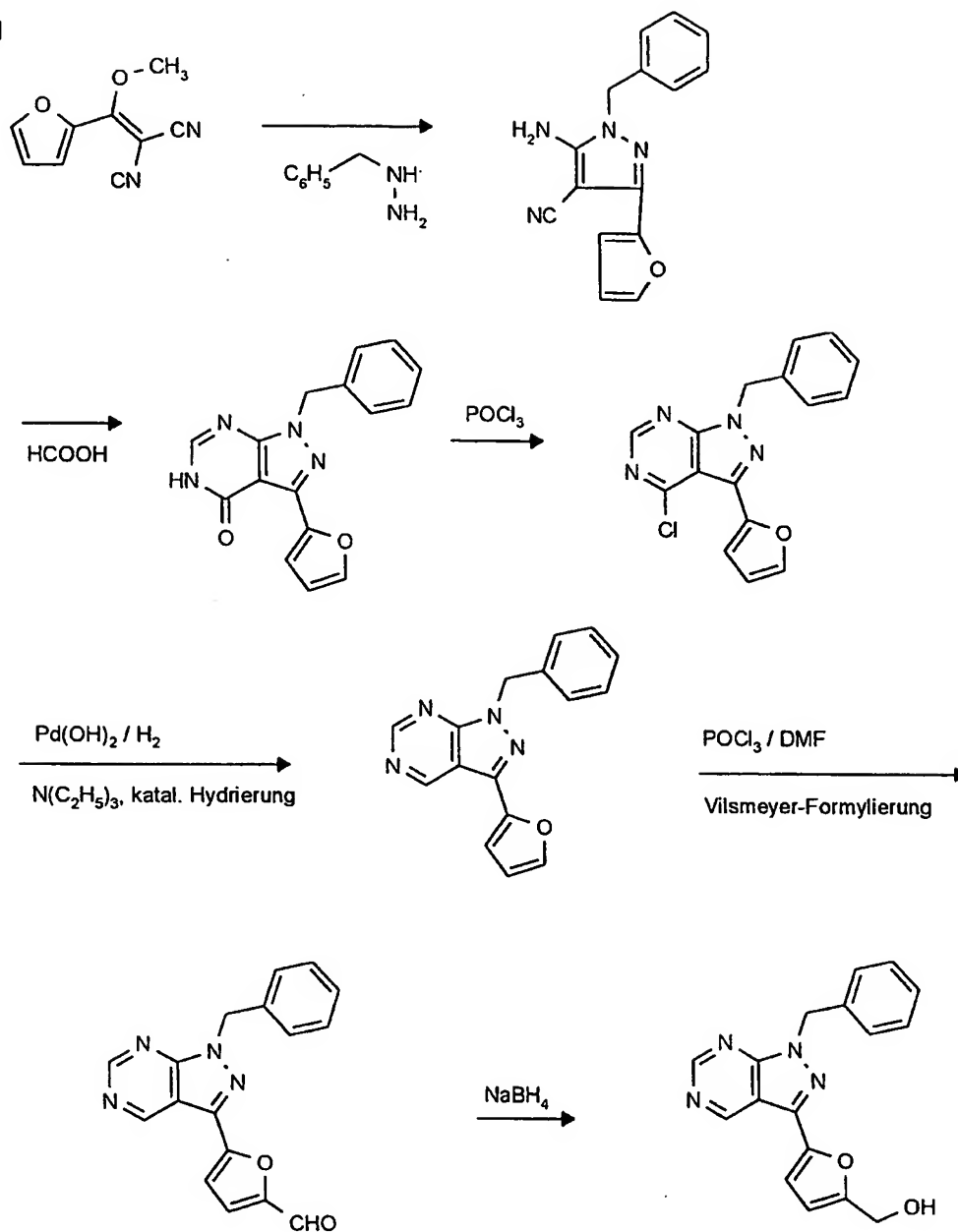
10

und gegebenenfalls die unter R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

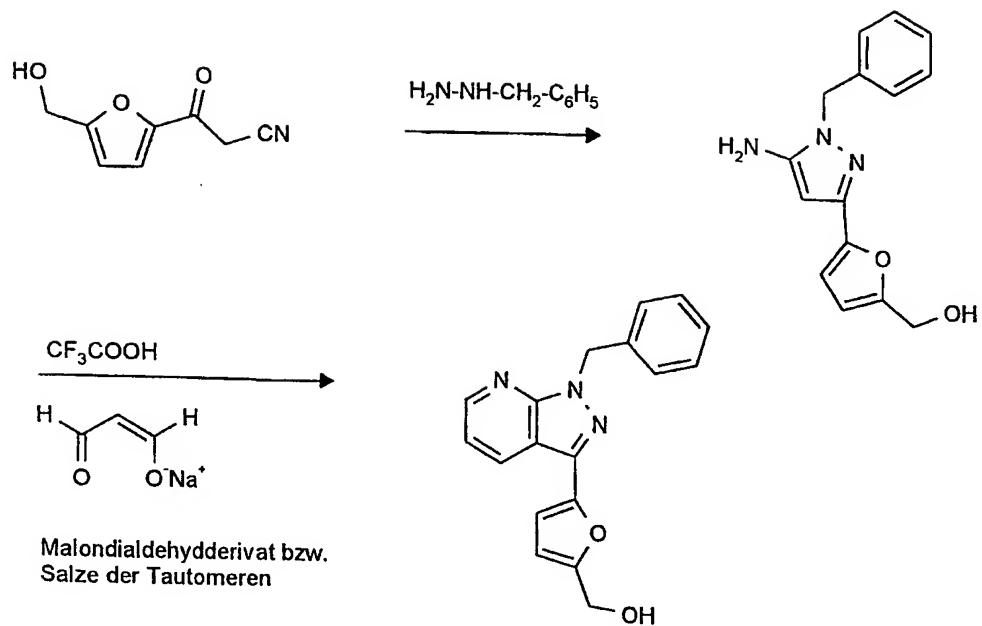
15 Die unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann durch folgendes Formelschema beispielhaft erläutert werden:

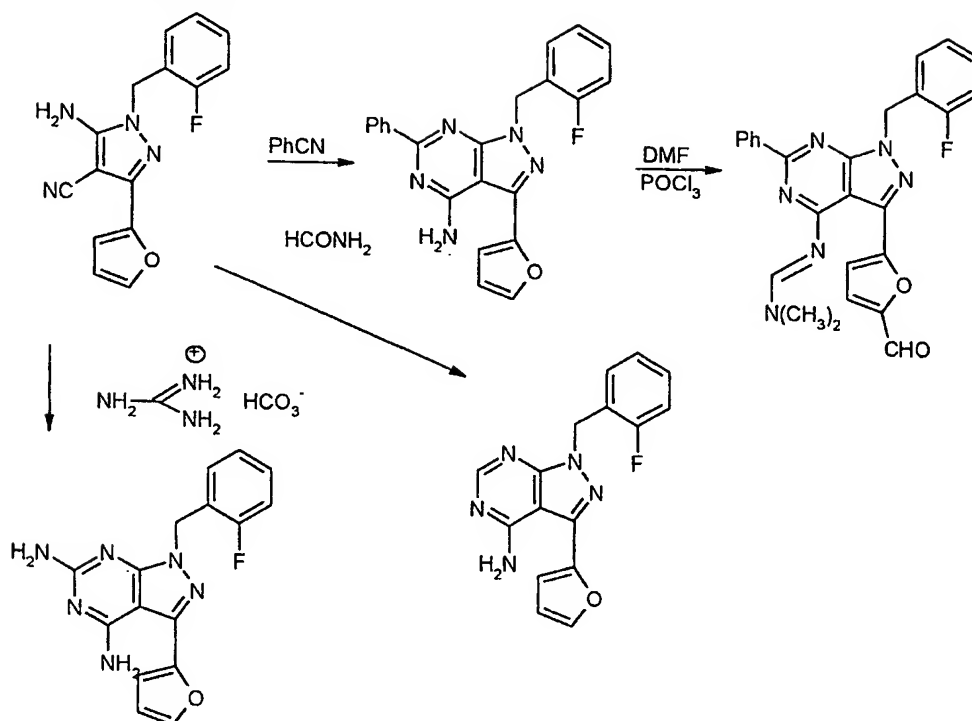
[A]



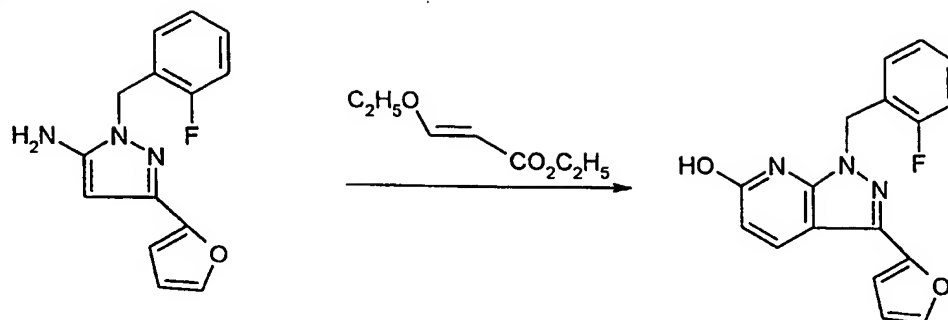
[A]



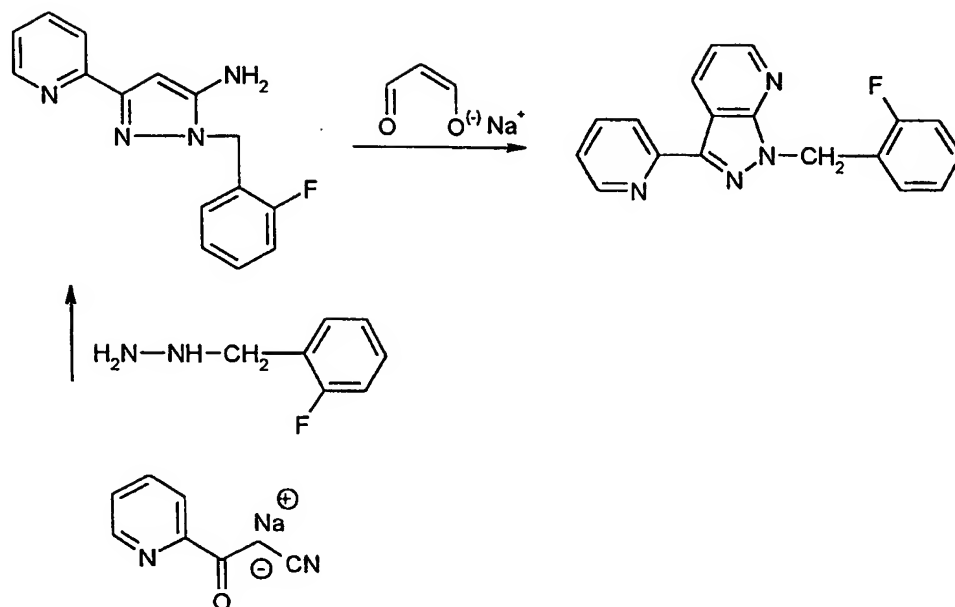
[A] und Derivatisierung



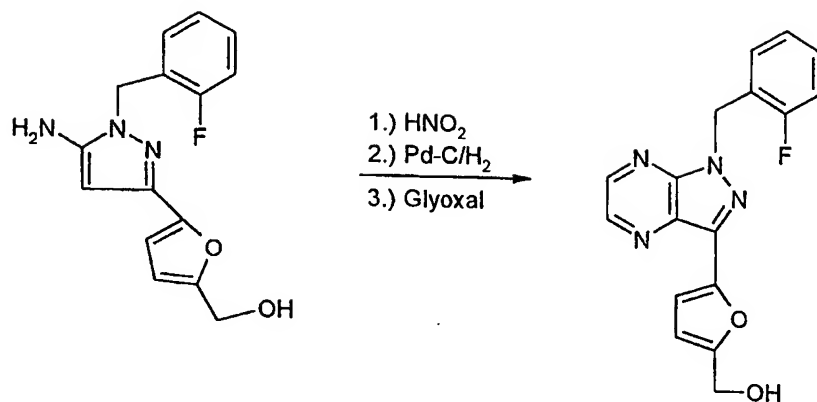
[A]



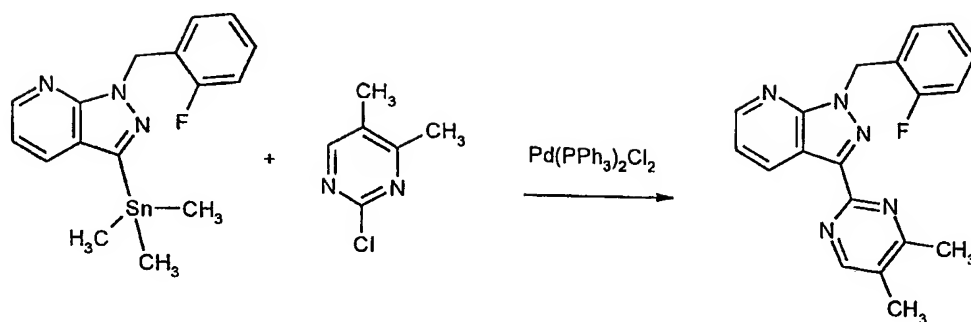
[A]



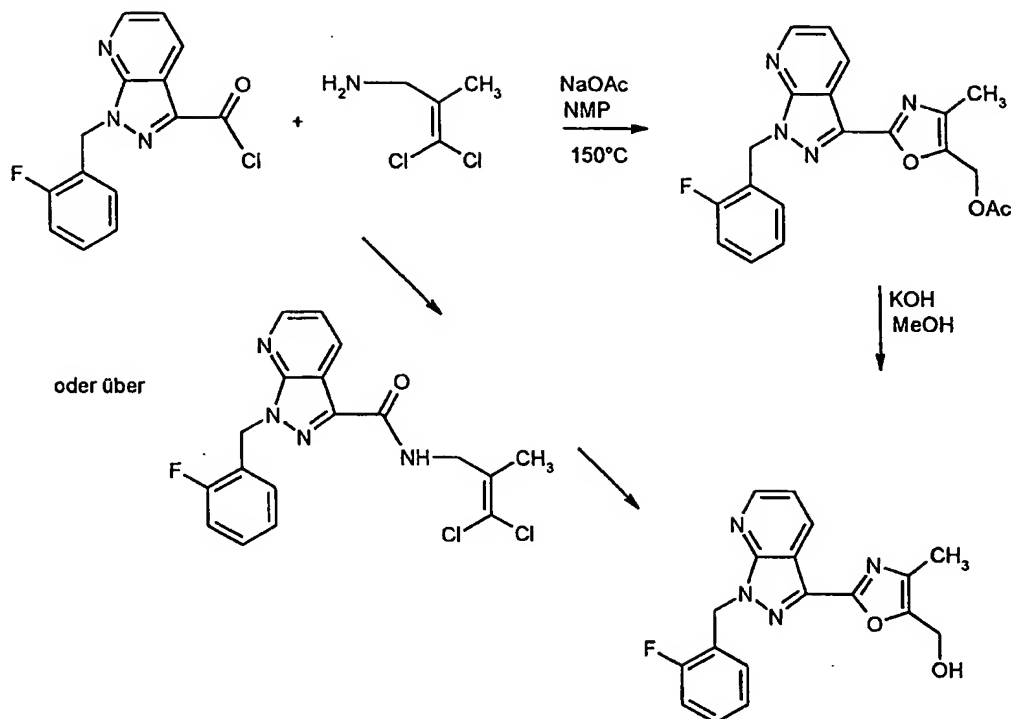
[B]



[C]



[D]



Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern.

- 5 Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetra-
- 10 hydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

Als Basen für die erfindungsgemäßen Verfahren können im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkali-

15 kalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonate wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonate wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-

amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Säuren für die Cyclisierung eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

Die katalytische Hydrierung kann im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.

Die Chlorierung erfolgt im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl₃, PCl₅, POCl₃ oder elementarem Chlor. Bevorzugt ist im Rahmen der Erfindung POCl₃.

Im Fall, daß die Reste der Formeln -S(O)_cNR⁹R¹⁰ und -S(O)_cNR⁹R¹⁰ vorliegen, werden die entsprechenden unsubstituierten Verbindungen zunächst mit Thionylchlorid umgesetzt. In einem weiteren Schritt erfolgt die Umsetzung mit

den Aminen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise Dioxan. Im Fall $c = 2$ wird anschließend eine Oxidation nach üblichen Methoden durchgeführt. Die Umsetzungen erfolgen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C und Normaldruck.

- 5 Die nucleophilen Substitutionen und Vilsmeierreaktionen werden nach üblichen, publizierten Methoden durchgeführt.

- Die Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt werden. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit
- 10 Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt
- 15 wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

- 20 Die Reduktion verläuft im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis $+50^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBALH, 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH_4 .

Die Reduktion verläuft im allgemeinen bei Normaldruck, es ist aber auch möglich bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

- 25 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. hierzu: J. Hromatha et al., Monatsh. Chem. 1976, 107, 233).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (V) und (VI) sind teilweise bekannt und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

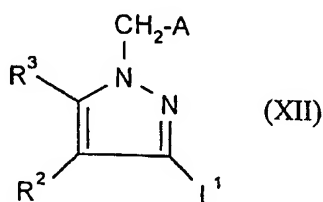
Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$, Palladium-bis-dibenzylidenaceton ($\text{Pd}(\text{dba})_2$), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) oder $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$. Bevorzugt ist $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind teilweise bekannt oder im Fall der Stannyle neu und können dann beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XII)

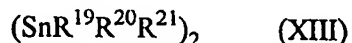


in welcher

R^2 , R^3 und A die oben angegebene Bedeutung haben,

L¹ für Triflat oder Halogen, vorzugsweise für Iod steht,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



in welcher

5 R¹⁹, R²⁰, R²¹ die oben angegebene Bedeutung haben

wie oben beschrieben palladiumkatalysiert umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII) und (XIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

10 Das erfindungsgemäße Verfahren [D] erfolgt mit einer der oben aufgeführten Basen, vorzugsweise in N-Methylpyrrolidon, in einem Temperaturbereich von 100°C bis 200°C, vorzugsweise bei 150°C.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IX) und (X) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

15 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia) und (XI) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

20 Für den Fall, daß typische Schutzgruppen im Rahmen von Derivatisierungsreaktionen eingesetzt werden, erfolgt deren Abspaltung im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Alkohole und/oder THF oder Aceton, vorzugsweise Methanol / THF in Anwesenheit von Salzsäure oder Trifluoressigsäure oder Toluolsulfonsäure in einem Temperaturbereich von 0°C bis 70°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur und Normaldruck.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

25 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation/Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdruck-

senkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie
5 beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäß-
10 erkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA),
15 percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-
20 Donatoren.

Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach
25 Beavo und Reifsnyder (1990) TIPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen potenziert und der
30 gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen an Zellen vaskulären Ur-

sprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaorten-
5 ringen bestimmt. Die blutdrucksenkende Wirkung wurde an narkotisierten Ratten untersucht.

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei
10 37°C / 5% CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert (~ 2 x 10⁵ Zellen / Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringer-
15 lösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer mit oder ohne NO-Donor (Natrium-Nitroprussid, SNP, 1 µM) 10 Minuten bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert und weitere 10 Minuten inkubiert. Nach Ende der Inkubationszeit wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stopppuffer zu den Zellen
20 gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt.

Tabelle A

Bsp.-Nr.	cGMP-Steigerung (%)
14	> 1000
15	504
16	652
17	> 1000
32	135

Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

- 10 Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10.
- 15 Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt.
- 20 Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 µl, der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %.

Tabelle B

Bsp.-Nr.	Aorta (IC ₅₀) µM
14	1,8
15	13,0
16	1,7

5

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden als Suspension in Tyloselösung mittels Schlundsonde in verschiedenen Dosen oral verabreicht.

10

Tabelle C

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg)	Max. Blutdrucksenkung (mmHg)	Zeit (min)
13	10	-13	60
	30	-23	60
14	10	-18	40
	30	-21	50
16	10	-9	50
	30	-16	50

15

Thrombozytenaggregationshemmung in vitro

Zur Bestimmung der thrombozytenaggregationshemmenden Wirkung wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurden einem Teil 3,8%iger wässriger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zuge-

20

mischt. Mittels Zentrifugation erhält man aus diesem Blut plättchenreicheres Zitratplasma (PRP) (Jürgens / Beller, Klinische Methoden der Blutgerinnungsanalyse; Thieme Verlag, Stuttgart, 1959).

5 Für diese Untersuchungen wurden 445 µl PRP und 5 µl der Wirkstofflösung bei 37°C im Wasserbad vorinkubiert. Anschließend wurde die Thrombozytenaggregation nach der turbidometrischen Methode (Born, G.V.R., J. Physiol. (London), 168, 178-195, 1963) im Aggregometer bei 37°C bestimmt. Hierzu wurde die vorinkubierte Probe mit 50 µl Kollagen, einem aggregationsauslösenden Agens, versetzt, und die Veränderung der optischen Dichte erfaßt. Zur quantitativen
10 Auswertung wurde der maximale Aggregationsresponse ermittelt und daraus die prozentuale Hemmung gegenüber der Kontrolle errechnet.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der
15 Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.
20

Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.
25

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
30

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

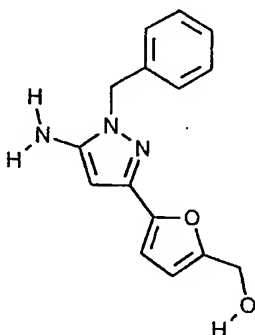
15 Abkürzungen

MeOH =	Methanol
E =	Ether
EE =	Essigester
T =	Toluol
20 Ph =	Phenyl

Die Zahlen hinter den Lösemittelabkürzungen in den folgenden Tabellen unter der Spalte R_f bedeuten Gewichtsteile.

Ausgangsverbindungen**Beispiel I A**

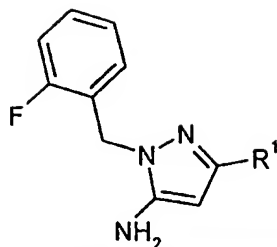
5-Amino-1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazol



- 5 Zu einer Lösung von 79.5 g (408 mmol) Benzylhydrazin-dihydrochlorid in 1.3 l Ethanol gibt man unter Rühren 44.1g (817 mmol) Natriummethanolat. Nach 15 min gibt man 67.4 g (408 mmol) 2-Cyanomethylcarbonyl-5-hydroxymethyl-furan hinzu und rührt 3 Stunden unter Rückfluß. Man gibt nach Abkühlen 1 l Wasser hinzu, verdampft den Ethanolanteil im Vakuum und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Nach Waschen mit Wasser und anschließend mit Ether wird
- 10 über P₂O₅ getrocknet. Man erhält 91 g (83 % d. Th.) Produkt mit einem Smp. von 163°C.

Analog wurden die in der Tabelle 1A aufgeführten Verbindungen hergestellt:

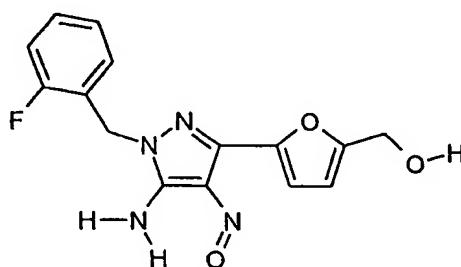
Tabelle 1A:



Bsp.-Nr.	R ¹	Smp. [°C]	R _f	Ausb. [% d.Th.]
2A	2-furyl	124	0.63 (T1E1)	49
3A	2-pyrimidinyl	178	0.48 (MeOH1E4)	66.5
4A	2-pyridyl	130	0.08 (T1E1)	30

Beispiel 5A

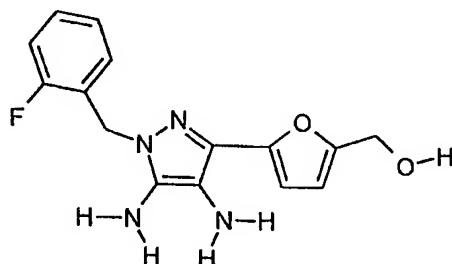
5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-4-nitroso-pyrazol



- 10 10 g (34,8 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazol werden in einer Mischung aus 66 ml Ethanol und 26,7 ml 5%iger wäßriger Salzsäure vorgelegt, innerhalb von 5 Minuten mit 26,4 ml einer 15%igen ethanolischen Lösung von Ethylnitrit versetzt und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die tiefviolette Reaktionslösung wird in wäßrige Kaliumcarbonatlösung gegeben und mit
- 15 Essigester extrahiert. Nach Verdampfen der organischen Phase im Vakuum erhält man 8 g des Rückstandes, der unmittelbar weiter umgesetzt werden kann. ($R_f = 0,17$, T1E1, SiO_2).

Beispiel 6A

4,5-Diamino-1-(2-fluorbenzyl)-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazol

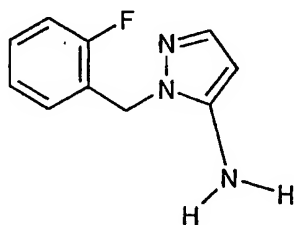


- 5 Die Verbindung aus Beispiel 5A (8 g) wird in Ethanol gelöst, mit 0,5 g 5%igem Palladium auf Kohle versetzt und in einer Parr-Apparatur bei 2 bar Wasserstoffdruck 15 Minuten lang hydriert. Man saugt die Lösung über Kieselgur ab und verwendet sie für den nächsten Ansatz ($R_f = 0,21$, T1E1, SiO_2).

Beispiel 7A

3-Amino-2-(2-fluorbenzyl)-pyrazol

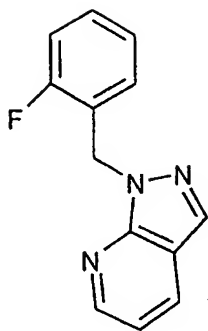
10



Wurde erhalten analog zum Verfahren beschrieben im Patent Fr. 1403372 (Chem. Abstr. 1965, 63, 14871a).

Beispiel 8A

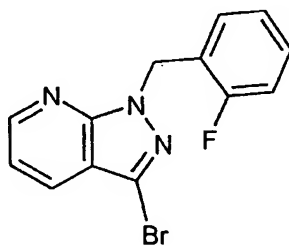
1-(2-Fluorbenzyl)-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin



- 32 g 3-Amino-2-(2-fluorbenzyl)-pyrazol werden in 1,5 l Dioxan gelöst und mit 31,45 g Dimethylaminoacrolein versetzt. Man erwärmt auf 50°C und setzt dann 16,65 g Trifluoressigsäure hinzu. Man kocht 60 Stunden, verdampft anschließend
5 das Lösungsmittel im Vakuum, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum eingedampft und auf Kieselgel chromatographiert. Man erhält nach Elution mit Toluol →Toluol/Essigester 9:1 17,3 g (46,3 % d. Th.) der Titelverbindung mit einem R_f von 0,69 (SiO₂, T₁E₁).

10 **Beispiel 9A**

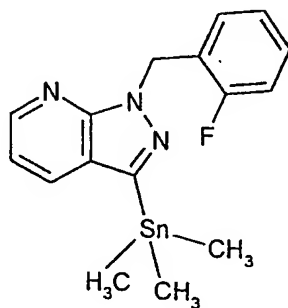
3-Brom-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin



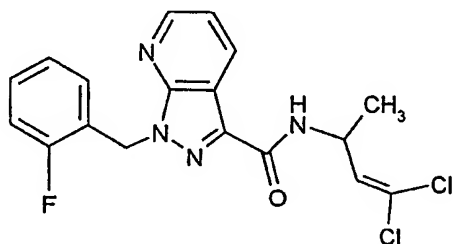
- 8 g (35,2 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin werden in 284 ml Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur langsam mit 14 g (87,3 mmol) Brom versetzt. Man rührt über Nacht und tropft dann weitere 1,2 ml Brom hinzu. Nach
15 2 h wird die Reaktion abgebrochen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit 20 ml Essigester versetzt und zur Kristallisation gebracht. Nach Waschen der Kristalle mit Ether erhält man 7,5 g (70 % d. Th.) der Titelverbindung mit einem R_f von 0,2 (SiO₂, Toluol).

Beispiel 10A

1-(2-Fluorbenzyl)-3-trimethylstannyl-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin



5 1,22 g (4 mmol) 3-Brom-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin werden unter Argon in 200 ml Dioxan gelöst und mit 4,5 g (13,74 mmol) Hexamethyldistannan und 1,2 g Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt. Man rührt über Nacht bei 100°C, gibt in Wasser und extrahiert mit Essigester. Die organische Phase wird mit Na₂SO₄ getrocknet, im Vakuum verdampft und auf Kieselgel chromatographiert. Man erhält nach Elution mit Toluol 1,4 g (89,7 % d. Th.) der
10 Titelverbindung mit einem R_f von 0,074 (SiO₂, Toluol).

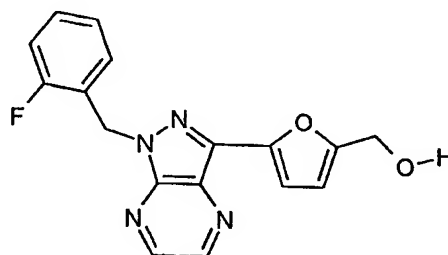
Beispiel 11A

500 mg 1-(2-Fluorbenzyl)-pyrazolo[3,4b]pyridin-3-carbonsäure (1,84 mmol) werden in 10 ml Methylenchlorid angelöst. Man gibt 400 mg N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (2,3 mmol) hinzu. Man
15 rührt 10 min bei RT (vollständige Lösung) dann tropft man eine Lösung von 260 mg 1,1-Dichlor-3-amino-but-1-en (1,84 mmol) in 5 ml Methylenchlorid hinzu.

Nach etwa 3 h wird die Mischung eingeeengt und über Kieselgel (LM:Cyclohexan / EE 1:1) gereinigt. Man erhält 340 mg (47 %) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(1,1-dichlorbut-1-en-3-yl-amido)-pyrazolo[3,4]pyridin, Rf 0,35 (Cyclohexan:EE 2:1). MS (ESI-POSITIV): 417 (27, $[M+Na]^+$); 415 (42, $[M+Na]^+$); 395 (60, $[M+H]^+$); 393 (100, $[M+H]^+$).

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

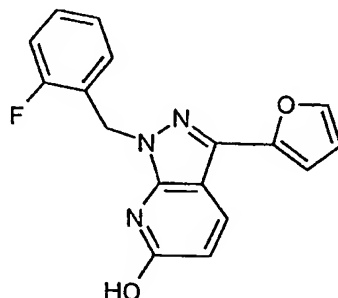
1-(2-Fluorbenzyl)-3-(2-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazolo-[3,4-b]-pyrazin



- 5 Der Rohansatz (8 g in 200 ml Ethanol) aus Beispiel 6A wird mit 4,61 g einer 40%igen wäßrigen Glyoxallösung versetzt und 10 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wird im Vakuum eingedampft und über SiO_2 mit Toluol/Essigester-gemischen chromatographiert. Nach Kristallisation mit Ether erhält man 0,57 g (7,6 % d.Th.) der Titelverbindung mit einem Smp. von 194°C.

10 Beispiel 2

1-(2-Fluorbenzyl)-3-(2-furyl)-6-hydroxy-pyrazolo[3,4-b]pyridin

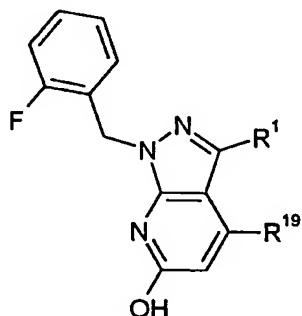


- 15 7 g (27,2 mmol) 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-(2-furyl)-pyrazol, 3,94 g (27,3 mmol) 3-Ethoxyacrylsäureethylester und 1,96 ml (27,3 mmol) Trifluoressigsäure werden innig vermischt und in einem Mikrowellenofen 2 Minuten lang zur Reaktion gebracht. Die Mischung wird in eine Lösung von 10 g K_2HPO_4 in 500 ml Wasser gegeben und mit 500 ml Essigester extrahiert. Nach Trocknung der organischen Phase mit MgSO_4 gibt man 30 g Kieselgel hinzu und verdampft im

Vakuum. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule mit einem Toluol-Essigester-Gradienten chromatographiert. Die erste Fraktion wird mit Ether kristallisiert und ergibt 1,8 g (21,4 % d.Th.) der Titelverbindung mit einem Smp. von 250°C.

5 In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 2 wurden die in der Tabelle 1 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 1

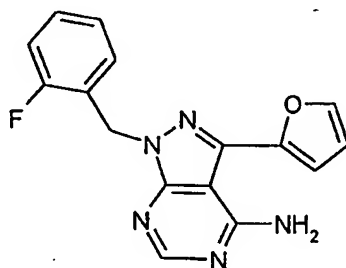


Bsp.-Nr.	R ¹	R ¹⁹	Ausbeute (% d.Th.)	R _f /F°C
3*	2-Furyl	-CH ₃	24	226
10 4	2-Pyridyl	H		0,8 (EE)

* aus Acetessigsäureethylester

Beispiel 5

4-Amino-1-(2-fluorbenzyl)-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

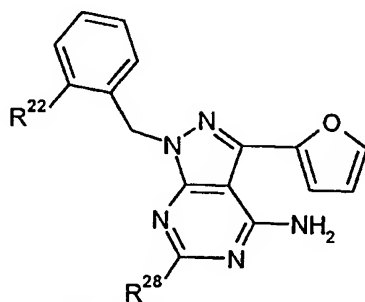


- 2 g (7,1 mmol) 5-Amino-4-cyano-1-(2-fluorbenzyl)-3-(2-furyl)-pyrazol und 30 ml Formamid werden erst bei 100°C und dann 3 h bei 195°C gerührt. Die beim Abkühlen kristallisierende Masse wird abgesaugt, mit kaltem Formamid gewaschen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und mit Wasser gewaschen.
- 5 Nach Trocknen und Verdampfen der organischen Phase erhält man 2,13 g (97 % d.Th.) der Titelverbindung mit einem Smp. von 190°C. $R_f = 0,07$ (TIEI).

In analoger Weise erhält man z.B. aus 2-Propyloxyphenylnitril, Benzonitril bzw. Guanidiniumhydrogencarbonat die in der Tabelle 2 aufgeführten Verbindungen:

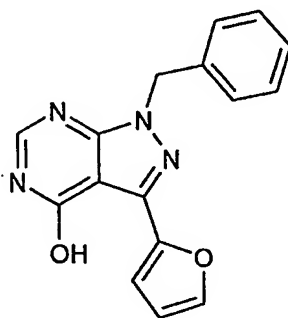
Tabelle 2

10



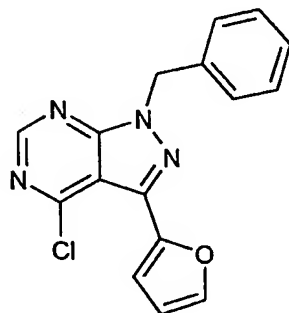
15

Bsp.- Nr.	R ²⁷	R ²⁸	Smp. [°C]	R _f	Ausb. [% d.Th.]
6	F	2-Propyloxy-phenyl	187	0,6 (TIEI)	42,7
7	F	Ph	205	0,69 (TIEI)	100
6	F	NH ₂	205	0,22 (EE)	71
9	H	H	174	0,15 (TIEI)	90

Beispiel 10**1-Benzyl-3-(2-furyl)-4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin**

- 5 6.14 g (23.2 mmol) 5-Amino-1-benzyl-4-cyano-3-(2-furyl)-pyrazol ($R_f = 0.6$) werden in 100 ml Ameisensäure 3.75 h gekocht. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingedampft. Man versetzt mit Wasser und schüttelt mit Essigester aus. Der unlösliche Teil wird abgesaugt und ergibt 5.1 g der Zielverbindung (Smp. = 242°C, $R_f = 0.3$, SiO_2 , Toluol-Essigester = 1:1). Durch Eindampfen der organischen Phase können weitere Mengen isoliert werden.

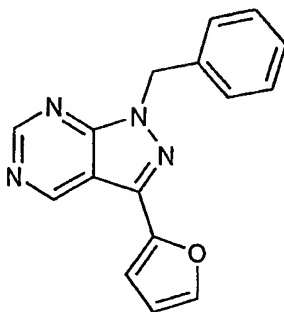
10 **Beispiel 11**

1-Benzyl-4-chlor-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin

- 15 6.6 g 1-Benzyl-3-(2-furyl)-4-hydroxypyrazolo[3,4-d]pyrimidin werden 12 h lang in 100 ml POCl_3 gekocht. Man dampft im Vakuum ein, verrührt mit wässriger K_2HPO_4 -Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach Trocknen mit Na_2SO_4 und Einrotieren erhält man 7.47 g eines Feststoffs, der für die nächste Stufe direkt umgesetzt werden kann ($R_f = 0.8$, SiO_2 , Toluol-Essigester = 1:1).

Beispiel 12

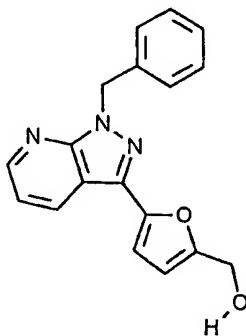
1-Benzyl-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



- 5.81 g 1-Benzyl-4-chlor-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin werden in 450 ml Dioxan gelöst und mit 4 g 20-proz. Pd(OH)₂ auf Kohle nach Zugabe von 2.61 ml Triethylamin 5h bei 3 bar Wasserstoffdruck in der Parr-Apparatur hydriert. Nach Filtration durch Kieselgur, Eindampfen und Chromatographieren erhält man 2.26 g gelbliche Kristalle (Smp. = 106°C, R_f = 0.2 Toluol-Essigester = 4:1).

Beispiel 13

- 10 1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-1-H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

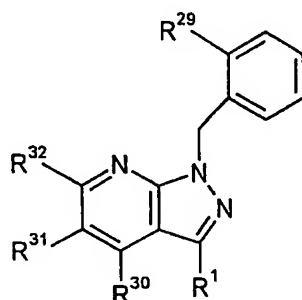


- 2.69 g (10 mmol) 5-Amino-1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazol und 1.4 g Malondialdehydhydratnatriumsalz werden in 100 ml Dioxan bei 100°C 30 min gerührt und während 5.5 Std. langsam mit 1.9 ml Trifluoressigsäure versetzt. Man verdampft im Vakuum, nimmt in Essigester auf, schüttelt mit K₂HPO₄-Lösung aus, trocknet die organische Phase mit Na₂SO₄ und rotiert im

Vakuum ein. Der Rückstand wird auf Kieselgel chromatographiert. Man erhält 200 mg (6.6 % d. Th.) Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 104°C.

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die in der Tabelle 3 genannten Verbindungen hergestellt:


5 Tabelle 3



10

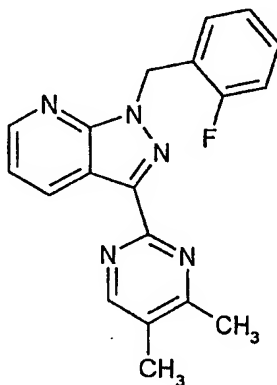
Bsp.- Nr.	R ²⁹	R ¹	R ³⁰	R ³¹	R ³²	Smp. [°C]	R _f	Ausb. (% d.Th.)
14	F		H	H	H	115	0,6 (EE)	1,1
15	F		H	H	H	45	0,69 (T1E1)	68
16	F		H	H	H	163	0,33 (T1E1)	11
17	F		H	H	H	71	0,65 (T1E1)	41
18	H		Me	Me	Me	115	0,84 (T1E1)	71

Tabelle 3 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	R ²⁹	R ¹	R ³⁰	R ³¹	R ³²	Smp. [°C]	R _f	Ausb. (% d.Th.)
19	H		Me	H	Me	78	0,77 (T1E1)	71

Beispiel 20

3-(4,5-Dimethylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin



- 5 1,4 g (3,59 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-trimethylstannyl-pyrazolo[3,4-b]pyrimidin
werden in Toluol unter Argon mit 0,51 g (3,58 mmol) 2-Chlor-4,5-dimethylpyrimi-
din und 0,2 g (0,28 mmol) Bis(triphenylphosphin)dichlorpalladium über Nacht ge-
kocht. Man gibt 3 g Kieselgel hinzu und verdampft das Lösungsmittel im Va-
kuum. Anschließend chromatographiert man über Kieselgel und eluiert mit einem
10 Toluol/Essigester-Gemisch. Man erhält 0,34 g (28,4 % d.Th.) der Titelverbindung
mit einem Smp. von 167°C und einem R_f von 0,08 (SiO₂, T4E).

Auf analoge Weise wurde das in der Tabelle 4 aufgeführte Beispiel hergestellt:

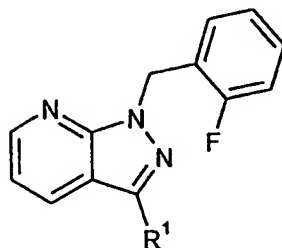
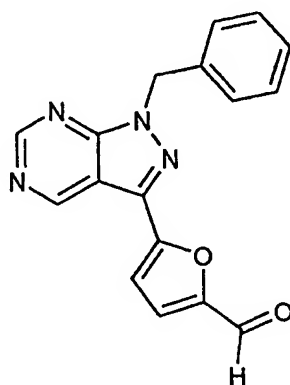


Tabelle 4

<u>Bsp. Nr.</u>	<u>R¹</u>
5 21	

Beispiel 22

1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



10 Man gibt bei 0°C 0.74 ml POCl₃ zu 0.64 ml DMF. Die erstarrte Mischung läßt man auf Raumtemperatur kommen und gibt 14 ml 1,2-Dichlorethan hinzu. In diese

- 5 Lösung tropft man bei 15°C eine Lösung von 2 g 1-Benzyl-3-(2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ($R_f = 0.45$, SiO_2 , Toluol-Essigester = 1:1) in 14 ml 1,2-Dichlorethan und erwärmt dann auf 80°C. Nach 4 h wird der gesamte Ansatz zu weiterem Vilsmeier-Reagens, das aus 1.5 ml POCl_3 und 1.3 ml DMF hergestellt wurde, getropft und 24 h bei 80°C gerührt. Anschließend gibt man die Mischung in eine 50-proz. wässrige Lösung von K_2HPO_4 und erhitzt kurz unter Rühren auf 75°C. Nach Extraktion mit Essigester, Trocknen der organischen Phase, Einrotieren und Chromatographie auf SiO_2 erhält man 0.6 g (27 % d. Th.) eines Öls ($R_f = 0.3$, SiO_2 , Toluol-Essigester = 1:1).
- 10 In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften werden die Beispiele aus der Tabelle 5 hergestellt.

Tabelle 5

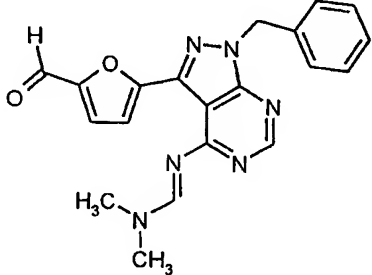
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausb. (% d.Th.)	R_f
23		203	56,1	0,17 (EE)

Tabelle 5 - Fortsetzung

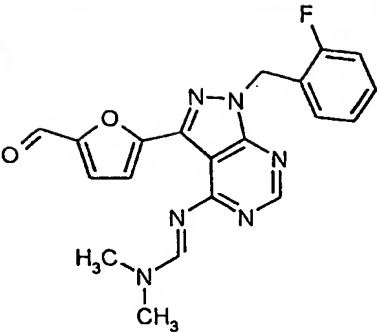
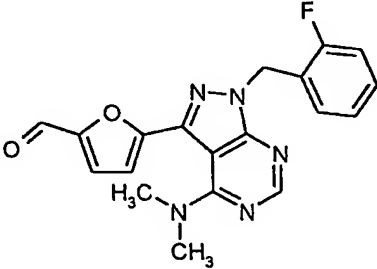
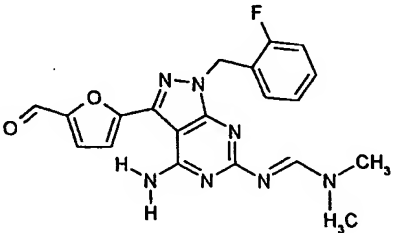
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausb. (% d.Th.)	R _f
24		220	80,6	0,23 (EE)
25		205	100	0,61 (EE)
26		225	22,1	0,74 (T/E = 2:1)

Tabelle 5 - Fortsetzung

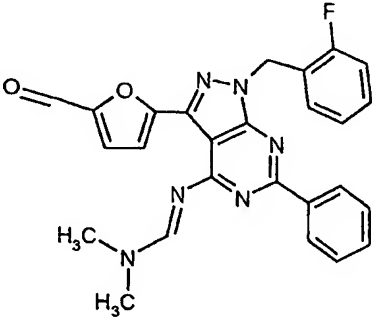
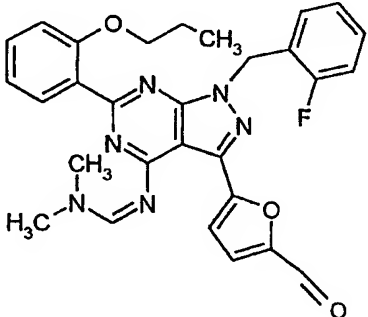
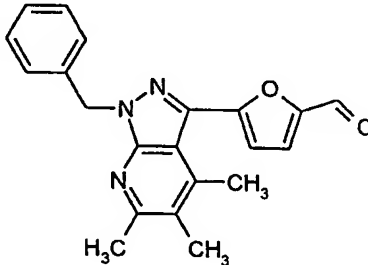
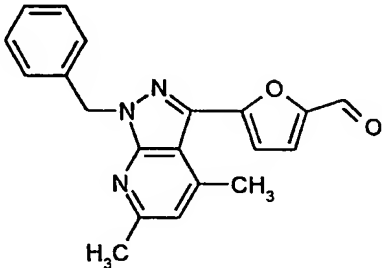
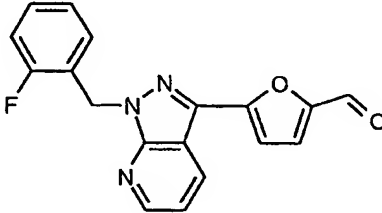
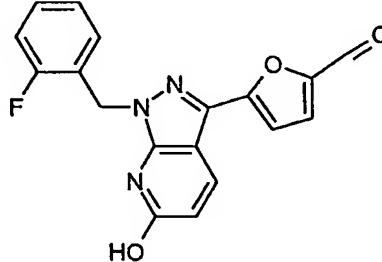
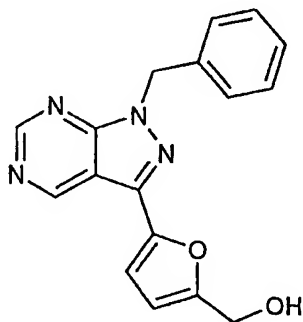
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausb. (% d.Th.)	R _f
27		220	75	0,34 (T1E1)
28		157	79	0,44 (T1E1)
29		118	13,09	0,49 (T4:E1)

Tabelle 5 - Fortsetzung

Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausb. (% d.Th.)	R _f
30		125	27,56	0,46 (T4:E1)
31		123	93	0,63 (T1:E1)
32		265	97	0,49 (T1:E1)

Beispiel 33

1-Benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin



0.6 g (1.97 mmol) 1-Benzyl-3-(5-formyl-2-furyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin ($R_f = 0.65$, SiO_2 , Essigester) werden in 20 ml 1-Propanol bei Raumtemperatur unter gutem Rühren mit 60 mg NaBH_4 versetzt. Nach 15 min gibt man 50 ml Wasser und 2.5 ml Eisessig hinzu. Nach teilweisem Einrotieren wird mit Essigester extrahiert, getrocknet und nach Toluol-Zusatz einrotiert. Nach Chromatographie auf SiO_2 erhält man 74.8 mg (12.4 % d. Th.) Produkt (Smp. 165°C , $R_f = 0.43$, SiO_2 , Essigester).

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 33 werden die in der Tabelle 6 aufgeführten Verbindungen hergestellt:

Tabelle 6

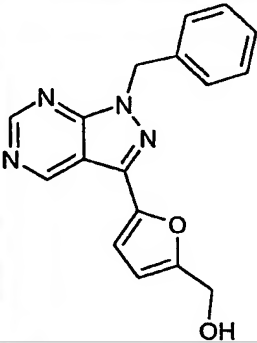
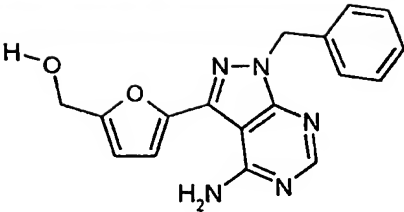
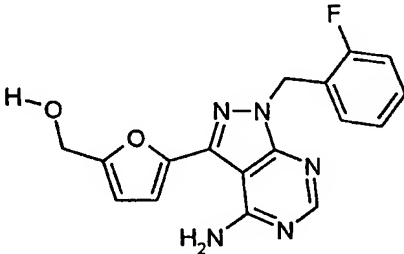
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.	R _f
34		165	43,5	0,37 (EE)
35		213	60	0,15 (EE)
36		207	63	0,21 (EE)

Tabelle 6 - Fortsetzung

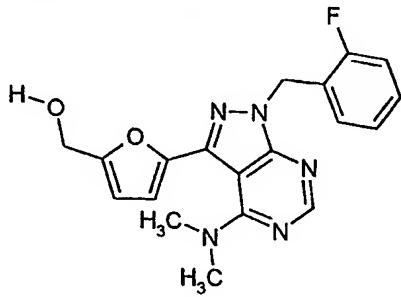
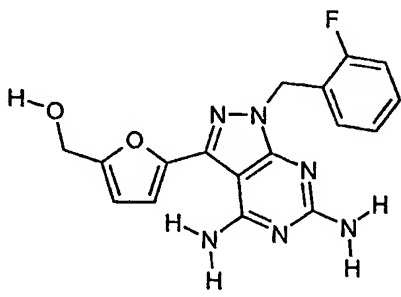
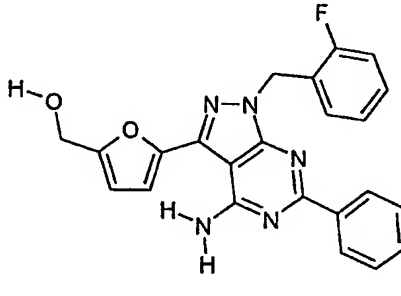
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.	R _f
37		94	30	0,45 (EE)
38		205	27,6	0,11 (EE)
39		225	23,5	0,29 (T1E1)

Tabelle 6 - Fortsetzung

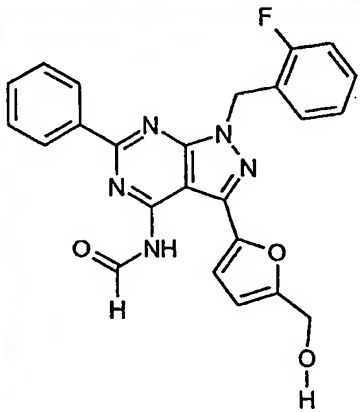
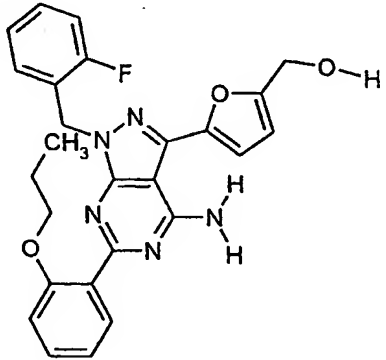
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.	R _f
40		189	23	0,43 (T1E1)
41				

Tabelle 6 - Fortsetzung

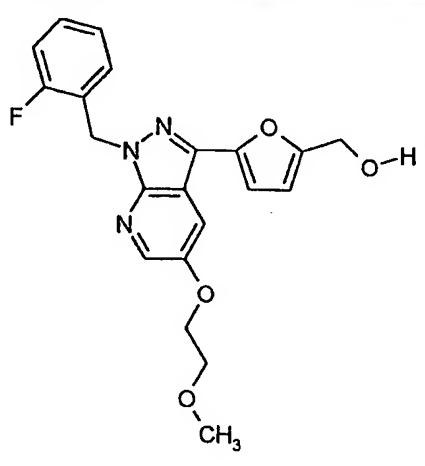
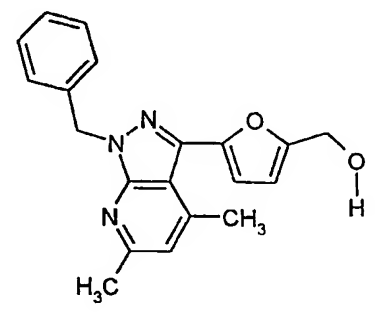
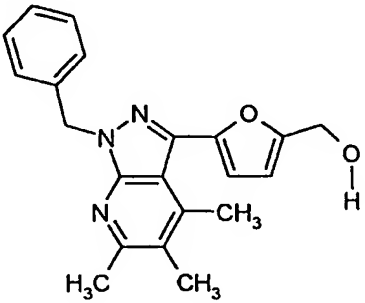
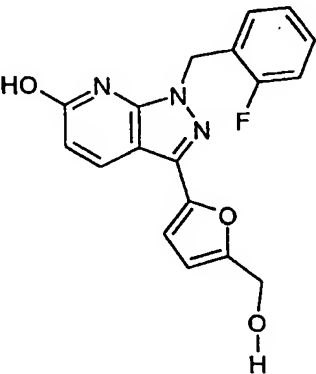
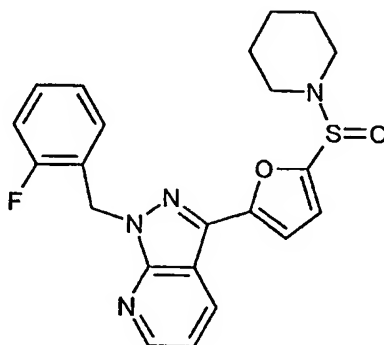
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.	R _f
42		106	15,46	0,25 (T1E1)
43		155	81,73	0,48 (T1E1)

Tabelle 6 - Fortsetzung

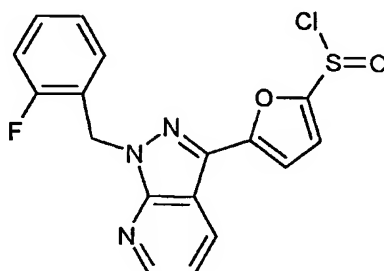
Bsp.- Nr.	Struktur	Smp. [°C]	Ausb. % d.Th.	R _f
44		180	72,08	0,53 (T1E1)
45				0,21 (T1E1)

Beispiel 46

Darstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-(piperidin-1-sulfinyl)-furan-2-yl]-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



- 5 a) Darstellung von 1-(2-Fluorbenzyl)-3-[5-chlorsulfinyl-furan-2-yl]pyrazolo-[3,4-b]pyridin



- 10 0,85 g (2,86 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(2-furyl)pyrazolo[3,4-b]pyridin werden 25 min bei 70°C mit 20 ml Thionylchlorid gerührt. Anschließend wird der Ansatz im Vakuum eingedampft und roh weiter umgesetzt.

- 15 b) Obiger Ansatz wird in 30 ml Dioxan aufgenommen, mit 0,6 ml (ca. 6 mmol) Piperidin versetzt, kräftig geschüttelt und über Nacht stehen gelassen. Man gibt in Wasser und schüttelt mit Essigester aus. Nach Trocknen der organischen Phase mit Na₂SO₄ wird eingedampft und der Rückstand über Kieselgel mit einem Toluol/Essigester-Gradienten chromatographiert. Man erhält 0,49 g (40 % d.Th.) eines braunen, klaren zähen Sirups (R_f (SiO₂; T1E1) = 0,36).

In Analogie zu den oben aufgeführten Vorschriften und der des Beispiels 46 werden die in der Tabelle 7 aufgeführten Verbindungen hergestellt.

Das Beispiel 67 wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 20 hergestellt.

Tabelle 7

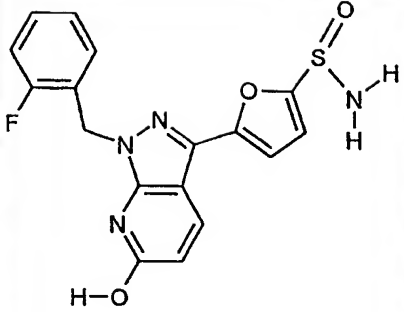
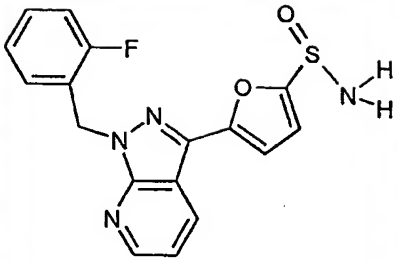
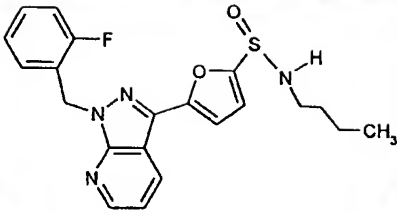
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
47			29,34	0,37 EE
48			8,23	0,12 (TIEI)
49		Öl	10	0,37 (TIEI)

Tabelle 7 - Fortsetzung

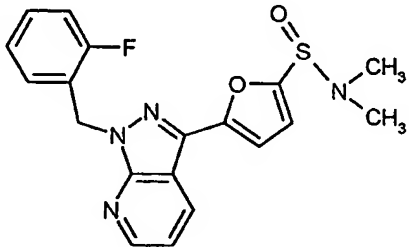
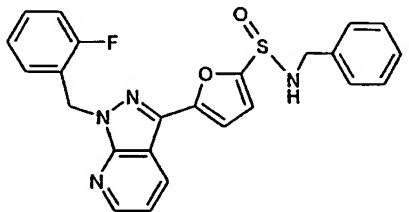
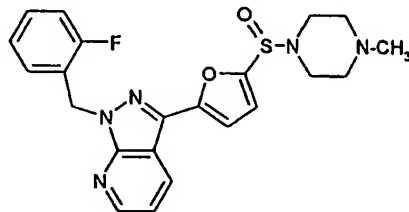
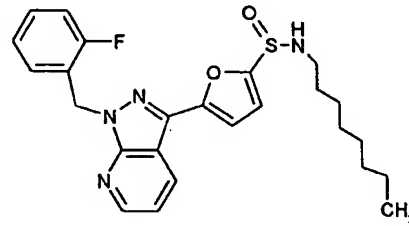
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
50		107	37	0,28 (T1E1)
51		126	27	0,43 (T1E1)
52		279	77	0,16 (EE/EtOH = 1:1)
53		69	56	0,49 (T1E1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

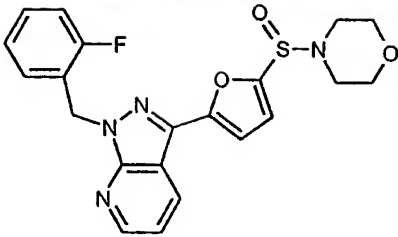
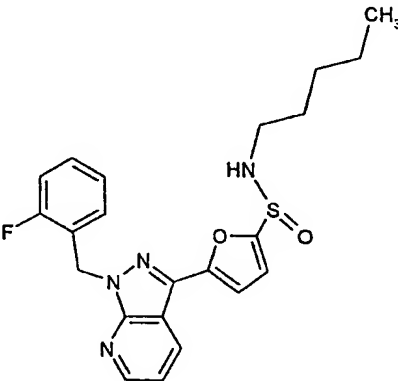
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
54		122	34	0,31 (T1:E1)
55		Öl	4,2	0,37 (T1:E1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

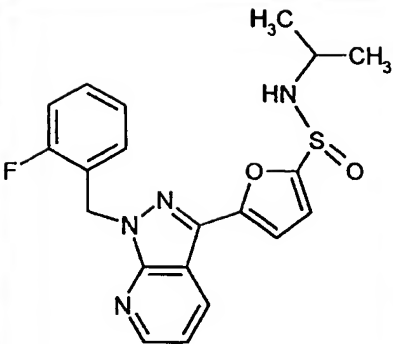
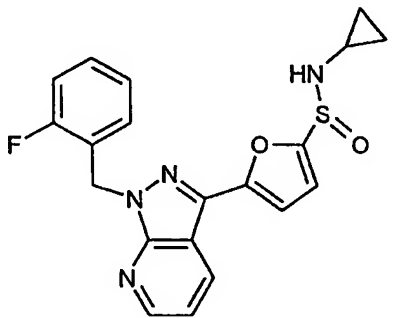
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
56	 <chem>CC(C)S(=O)(=O)c1cc(oc1-c2nc3c(ncn3Cc4ccc(F)cc4)c5cccnc25)</chem>	136	76	0,33 (TIE1)
57	 <chem>C1CC1S(=O)(=O)c1cc(oc1-c2nc3c(ncn3Cc4ccc(F)cc4)c5cccnc25)</chem>	138	50	0,31 (TIE1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

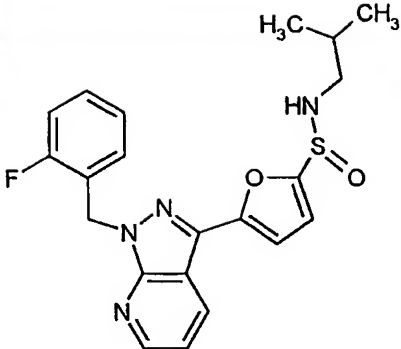
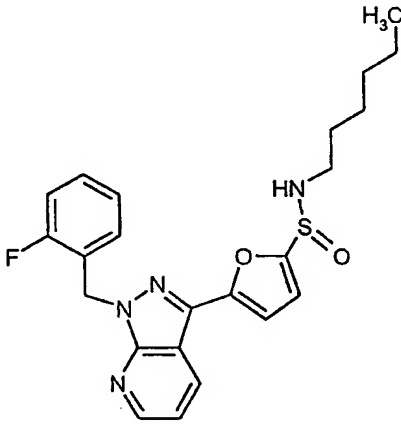
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
58	 <chem>CC(C)NS(=O)c1cc(Oc2c3c(ccn3)nn2Cc4ccc(F)cc4)c5ccoc15</chem>	109	59	0,38 (TIE1)
59	 <chem>CCCN(S(=O)c1cc(Oc2c3c(ccn3)nn2Cc4ccc(F)cc4)c5ccoc15)</chem>	114	53	0,45 (TIE1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

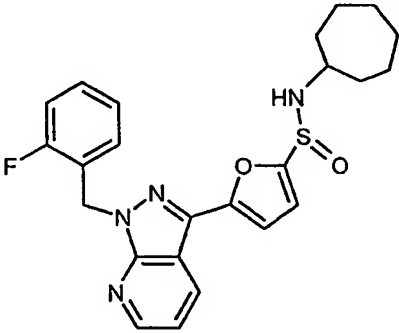
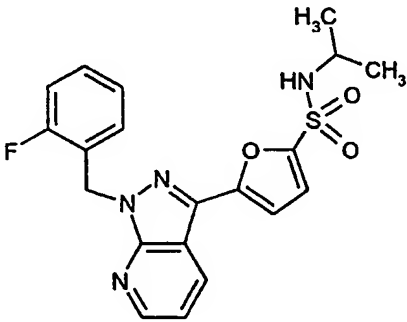
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
60		161	40	0,46 (T1E1)
61		109	58	0,58 (T1E1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

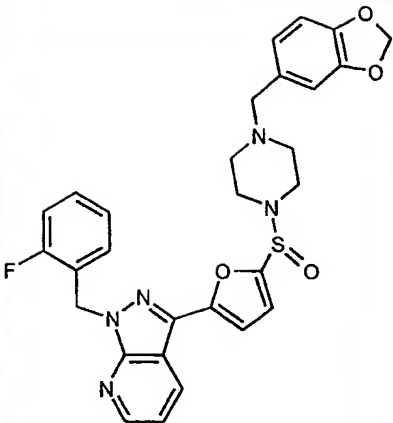
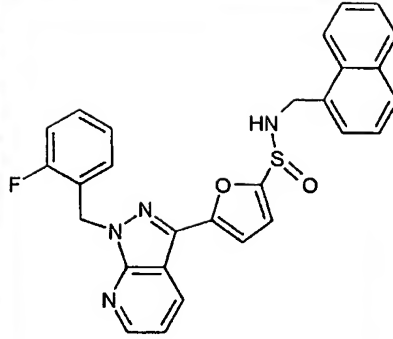
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
62		Öl	65	0,17 (T1E1)
63		158	66	0,47 (T1E1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

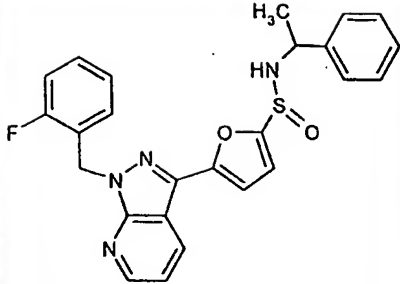
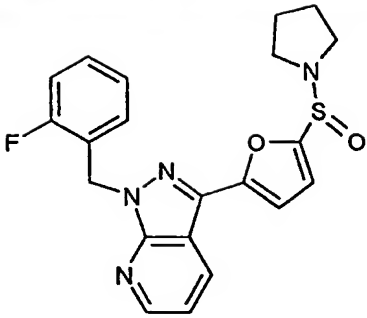
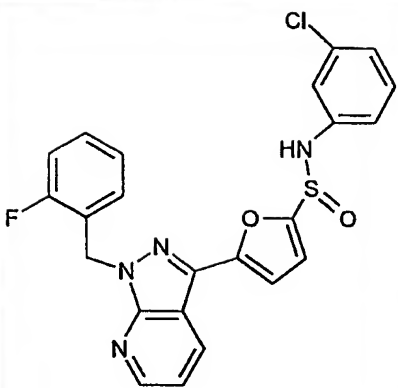
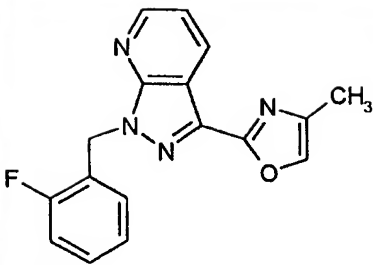
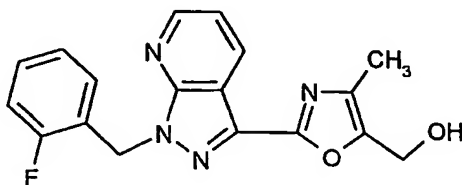
Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
64		132	60	0,41 (T1E1)
65		107	71	0,4 (T1E1)

Tabelle 7 - Fortsetzung

Bsp. Nr.	Struktur	Smp. (°C)	Ausbeute (% d.Th.)	R _f
66		110	62	0,57 (TIE1)
67		106	6	0,23 (Hexan:EE 3:1) Al ₂ O ₃

Beispiel 68

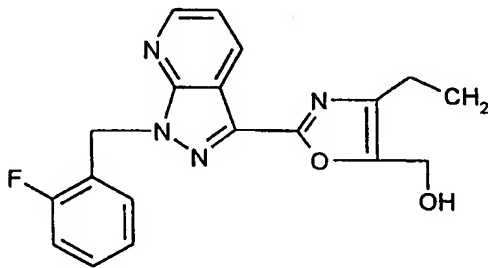
1-(2-Fluorbenzyl)-3-(4-methyl-3-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-pyrazolo[3,4b]pyridin



330 mg 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(1,1-dichlorbut-1-en-3-yl-amido)-pyrazolo[3,4b]pyridin
5 (0,84 mmol), 1,7 ml NaOH 1N (1,68 mmol) und 3,3 ml 1-Methyl-2-pyrrolidon
werden ü. N. bei 50°C gerührt, dann abkühlen lassen. Die Mischung wird mit
Wasser und Essigester versetzt. Die organische Phase wird getrennt, über Na₂SO₄
getrocknet und eingengt. Man trocknet im Hochvakuum nach. Der Feststoff wird
dann mit Cyclohexan/EE 2:1 versetzt, wobei Kristalle entstehen. Die Kristalle
10 werden abgesaugt und mit Ether bei RT verrührt. Eine unlösliche Verunreinigung
wird getrennt. Die etherische Lösung wird eingengt und chromatographisch
gereinigt. Man erhält 52,1 mg (18 %) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-(4-methyl-3-hydroxy-
methyl-oxazol-2-yl)-pyrazolo[3,4b]pyridin. M.p. 145°C. R_f: 0,074 (Cyclohexan:EE
2:1). MS (ESI-POSITIV): 339 (100, [M + H]⁺).

15 **Beispiel 69**

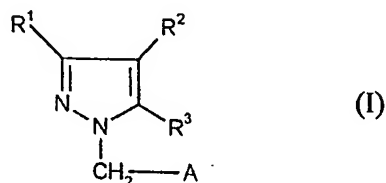
1-(2-Fluorbenzyl)-3-(4-ethyl-3-hydroxymethyl-oxazol-2-yl)-pyrazolo[3,4b]pyridin



Die Verbindung wurde in Analogie zur Vorschrift des Beispiels 68 hergestellt.
Ausbeute (52 % d. Th.), R_f 0,33 (Hexan:EE 1:1).

Patentansprüche

1. Substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),



in welcher

- 5 R^1 für einen gesättigten oder aromatischen 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht, der über ein Stickstoffatom gebunden sein kann, und der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein kann,

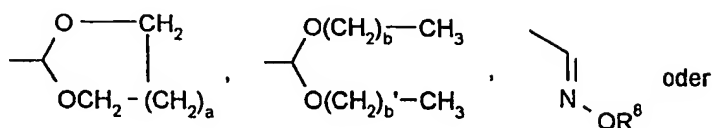
worin

- 20 R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-SiR^5R^6R^7$ bedeutet,

worin

- 25 R^5 , R^6 und R^7 gleich oder verschieden sind und Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und/oder durch einen Rest der Formel



$-\text{S}(\text{O})_c - \text{NR}^9\text{R}^{10}$ substituiert ist,

worin

5

a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Halogen substituiert sein kann, oder

15

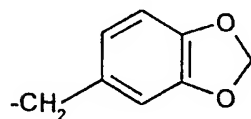
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder

Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

20

R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls ein weiteres Sauerstoffatom oder einen Rest $-\text{NR}^{11}$ enthalten kann, worin

R^{11} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel



bedeutet oder Benzyl oder

5

Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen substituiert sind,

10

15

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden, der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{12}R^{13}$ oder $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ substituiert ist, worin

20

R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{12} Wasserstoff bedeutet und

R^{13} Formyl bedeutet

25

c' , R^9 und $R^{10'}$ die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und diese gleich oder verschieden sind

5

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch Phenyl substituiert ist, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

10

und/oder der Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{14}R^{15}$ substituiert ist, worin

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

15

- A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

20

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{16}R^{17}$ substituiert ist,

worin

25

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

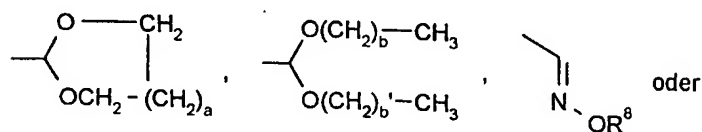
5 R^1 für Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Pyrrolyl, Furyl, Thienyl, Imidazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, 1,2,3-Triazolyl, Pyrazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyranyl oder Morpholinyl steht, die gegebenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein kann,

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

und/oder durch einen Rest der Formel



$-\text{S}(\text{O})_c - \text{NR}^9 \text{R}^{10}$ substituiert sind,

worin

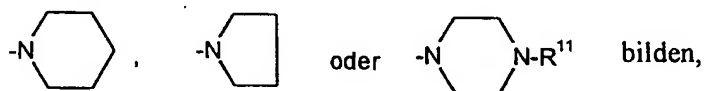
a, b und b' gleich oder verschieden sind, und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

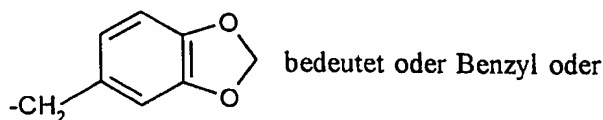
5 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Naphthyl oder Phenyl substituiert ist, die ihrerseits durch Fluor oder Chlor substituiert sein können, oder
10 Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, oder Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl bedeuten, oder

15 R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel



worin

R^{11} Wasserstoff, Methyl oder einen Rest der Formel



20 Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind,

25 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder

5 Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{12}R^{13}$ oder $-S(O)_cNR^{9'}R^{10'}$ substituiert sind, worin

10 R^{12} und R^{13} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder

R^{12} Wasserstoff bedeutet und

R^{13} Formyl bedeutet

15 c' , $R^{9'}$ und $R^{10'}$ die oben angegebene Bedeutung von c , R^9 und R^{10} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

20

und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N \equiv NR^{14}R^{15}$ substituiert sind, worin

25 R^{14} und R^{15} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigten Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5 A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Tri-
10 fluormethyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_d-NR^{16}R^{17}$ substituiert sind,

worin

15 d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und

Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

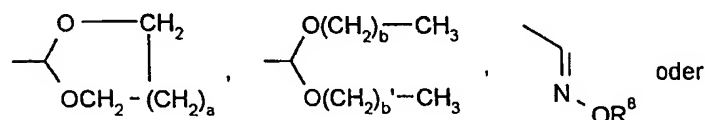
20 und deren isomere Formen und Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher

25 R^1 für Imidazolyl, Furyl, Pyridyl, Pyrrolyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Isoxazolyl, Oxazolyl oder Thiazolyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Fluor, Chlor, Amino, Mercaptyl, Cyano geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, Amino, Azido, geradkettiges oder verzweigtes

Acyl, Alkoxy, Alkoxy carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder durch einen Rest der Formel



$-S(O)_c-NR^9R^{10}$ substituiert sind,

5

worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

R^8 Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet und

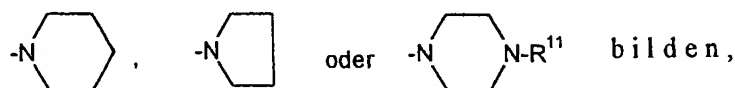
10

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 9 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch Phenyl oder Naphthyl substituiert sein können, oder

15

Phenyl oder Naphthyl bedeuten, die gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiert sind, oder Cyclopropyl oder Cycloheptyl bedeuten, oder

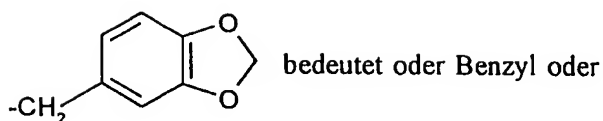
R^9 und R^{10} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Morpholinring oder einen Rest der Formel



20

worin

R^{11} Wasserstoff, Methyl oder einen Rest der Formel



Phenyl bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Chlor substituiert sind,

5 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Pyridyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
10 Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

15 und/oder die heterocyclischen Ringe gegebenenfalls durch Amino, N,N-Dimethylamino oder durch einen Rest der Formel $-NH-CHO$ oder $-N=CH-N(CH_3)_2$ substituiert sind und/oder durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch einen Rest der Formel $-O(CH_2)_2-CH_3$ substituiert sein kann,

20 A für Tetrahydropyranyl, Phenyl, Pyrimidyl, Thienyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor, Brom, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
25 zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und deren isomere Formen und Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der unter R^2 und R^3 definierten Heterocyclen entweder

5 [A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

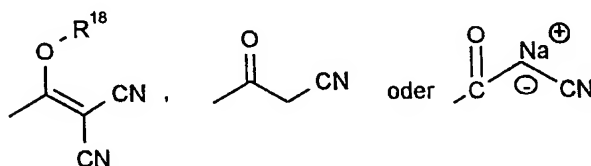


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

10 D für Reste der Formel



steht, in welchen

R^{18} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

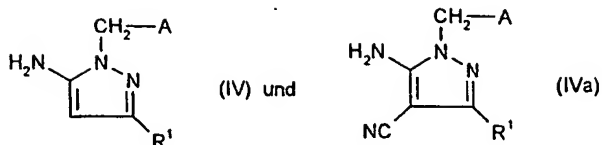
durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

15 $A-CH_2-NH-NH_2 \quad (III)$

in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



in welcher

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

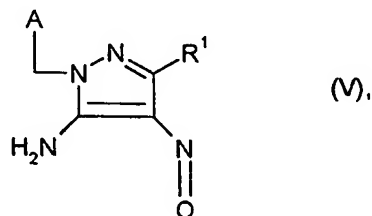
überführt,

5 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend cyclisiert, mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidinosalzen

10 und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

oder

15 [B] im Fall, daß R² und R³ gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)

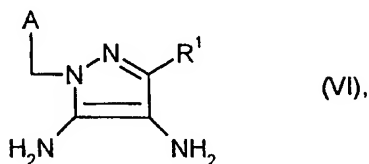


in welcher

A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

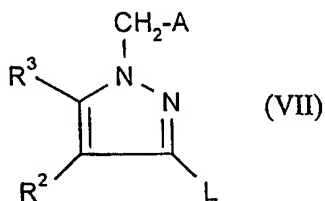
5 A und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,

oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

und

15 L für einen Rest der Formel -SnR¹⁹R²⁰R²¹, ZnR²², Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

R^{19} , R^{20} und R^{21} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

5

und

R^{22} Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

R^1-T (VIII)

in welcher

10

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

und

im Fall $L = SnR^{19}R^{20}R^{21}$ oder ZnR^{22}

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

15

im Fall $L = \text{Jod, Brom oder Triflat}$

T für einen Rest der Formel $SnR^{19'}R^{20'}R^{21'}$, $ZnR^{22'}$ oder $BR^{23'}R^{24'}$ steht,

worin

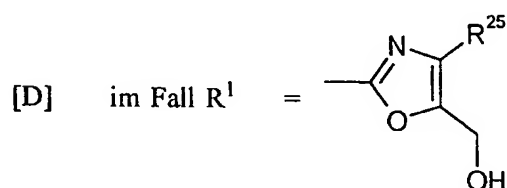
20

$R^{19'}$, $R^{20'}$, $R^{21'}$ und $R^{22'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{19} , R^{20} , R^{21} und R^{22} haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,

5

$R^{23'}$ und $R^{24'}$ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

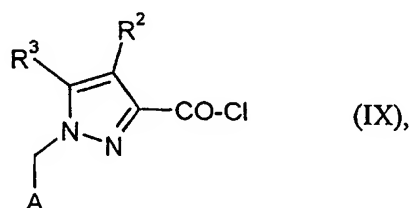


10

worin

R^{25} (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

Verbindungen der allgemeinen Formel (IX)

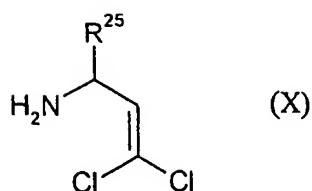


15

in welcher

A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

entweder direkt durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel (X)



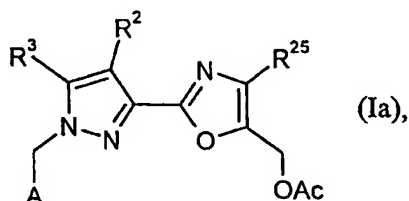
in welcher

R^{25} die oben angegebene Bedeutung hat,

in dem System NaOCO-CH₃/N-Methylpyrrolidin

5

in die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)



in welcher

R^2 , R^3 und A und R^{25} die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

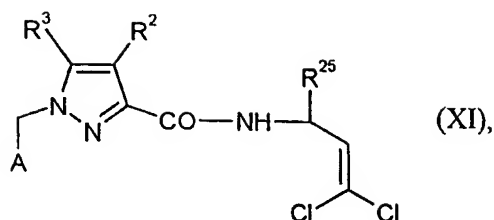
10

und anschließend durch Einwirkung von Kaliumhydroxid in Methanol die Acetylgruppe abspaltet,

oder

15

zunächst durch Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) mit der Verbindung der Formel (X) die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

R^2 , R^3 , A und R^{25} die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt,

5 und in einem weiteren Schritt durch Einwirkung von Kaliumhydroxid die Hydroxymethylverbindungen herstellt,

und gegebenenfalls durch eine Alkylierung nach üblichen Methoden in die entsprechende Alkoxyverbindungen überführt,

10 und im Fall der Gruppen $-S(O)_cNR^9R^{10}$ und $-S(O)_cNR^9R^{10'}$ ausgehend von den unsubstituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zunächst mit Thionylchlorid und in einem zweiten Schritt mit den entsprechenden Aminen umgesetzt

15 und gegebenenfalls die unter R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

5. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

20 6. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

7. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.
- 5 8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
9. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- 10 10. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 97/06366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 A61K31/415
 //(C07D487/04,241:00,231:00,307:00),(C07D471/04,221:00,231:00,
 307:00),(C07D471/04,231:00,221:00,239:00),(C07D471/04,231:00,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 3, 15 July 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 33633m, GUO, S. ET AL.: "Preparation of condensed 1-benzyl-3-aryl-pyrazole derivatives as blood platelet aggregation inhibitors" page 903; XP002061264 see abstract	1-10
X	& CN 1 112 926 A (GUO, S. ET AL.) 6 December 1995	1-10
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16 August 1995 cited in the application see the whole document	1-10
	--- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 April 1998

Date of mailing of the international search report

24. 04. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 97/06366

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 221:00,263:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 641 564 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 8 March 1995 see the whole document ---	1-10
Y	EP 0 417 449 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 20 March 1991 see the whole document ---	1-10
Y	EP 0 254 241 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 27 January 1988 see the whole document -----	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search.

2 April 1998

Date of mailing of the international search report

24. 04. 98

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stellmach, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern Application No

PCT/EP 97/06366

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A US 5574168 A	22-08-95 12-11-96
EP 0641564 A	08-03-95	JP 6032734 A JP 6048941 A WO 9323036 A	08-02-94 22-02-94 25-11-93
EP 0417449 A	20-03-91	US 4994482 A AT 118485 T AU 630991 B AU 5997090 A CA 2022183 A DE 69016894 D DE 69016894 T ES 2067601 T IE 66600 B JP 3081265 A PT 94856 A,B US 5071866 A	19-02-91 15-03-95 12-11-92 31-01-91 01-02-91 23-03-95 08-06-95 01-04-95 24-01-96 05-04-91 20-03-91 10-12-91
EP 0254241 A	27-01-88	JP 1904705 C JP 6015542 B JP 63146880 A US 4808620 A	08-02-95 02-03-94 18-06-88 28-02-89

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06366

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07D487/04 C07D471/04 A61K31/435 A61K31/495 A61K31/415 //(C07D487/04,241:00,231:00,307:00),(C07D471/04,221:00,231:00, 307:00),(C07D471/04,231:00,221:00,239:00),(C07D471/04,231:00, Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 6 C07D Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 125, no. 3, 15.Juli 1996 Columbus, Ohio, US; abstract no. 33633m, GUO,S. ET AL.: "Preparation of condensed 1-benzyl-3-aryl-pyrazole derivatives as blood platelet aggregation inhibitors" Seite 903; XP002061264 siehe Zusammenfassung & CN 1 112 926 A (GUO,S. ET AL.) 6.Dezember 1995	1-10
X	---	1-10
X	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16.August 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-10
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
2. April 1998		24. 04. 98
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Stellmach, J

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 221:00,263:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 641 564 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 8.März 1995 siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	EP 0 417 449 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 20.März 1991 siehe das ganze Dokument ---	1-10
Y	EP 0 254 241 A (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL) 27.Januar 1988 siehe das ganze Dokument -----	1-10



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

2.April 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

24.04.98

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Stellmach, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 97/06366

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0667345 A	16-08-95	JP 7224057 A US 5574168 A	22-08-95 12-11-96
EP 0641564 A	08-03-95	JP 6032734 A JP 6048941 A WO 9323036 A	08-02-94 22-02-94 25-11-93
EP 0417449 A	20-03-91	US 4994482 A AT 118485 T AU 630991 B AU 5997090 A CA 2022183 A DE 69016894 D DE 69016894 T ES 2067601 T IE 66600 B JP 3081265 A PT 94856 A,B US 5071866 A	19-02-91 15-03-95 12-11-92 31-01-91 01-02-91 23-03-95 08-06-95 01-04-95 24-01-96 05-04-91 20-03-91 10-12-91
EP 0254241 A	27-01-88	JP 1904705 C JP 6015542 B JP 63146880 A US 4808620 A	08-02-95 02-03-94 18-06-88 28-02-89

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☒ **FADED TEXT OR DRAWING**

☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)